

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002年6月20日 (20.06.2002)

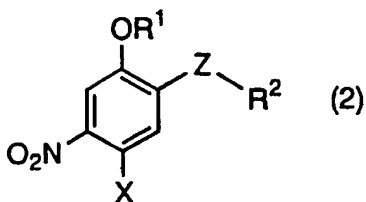
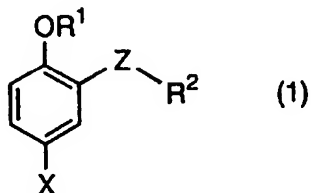
PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/48089 A1

- (51) 国際特許分類: C07C 201/08, 205/37, 253/30, 255/54, C07D 317/62, 295/088 (74) 代理人: 弁理士 津国 肇 (TSUKUNI, Hajime); 〒105-0001 東京都港区虎ノ門1丁目22番12号 SVAX TSビル Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/10874
- (22) 国際出願日: 2001年12月12日 (12.12.2001) (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AU, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CN, CO, CR, CU, CZ, DM, DZ, EC, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, RO, SG, SI, SK, TN, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM.
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2000-377132 2000年12月12日 (12.12.2000) JP (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 宇部興産株式会社 (UBE INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒755-8633 山口県宇部市大字小串1978番地の96 Yamaguchi (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 白井昌志 (SHIRAI, Masashi) [JP/JP]. 古谷敏男 (FURUYA, Toshio) [JP/JP]; 〒755-8633 山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部興産株式会社 宇部研究所内 Yamaguchi (JP).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING MONONITRATED AROMATIC ETHER COMPOUND

(54) 発明の名称: モノニトロ化芳香族エーテル化合物の製造法

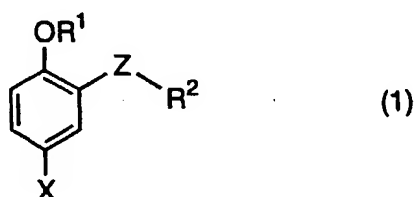


(57) Abstract: A process for producing a mononitrated aromatic ether compound represented by the general formula (2) (2) (wherein Z is oxygen, etc.; X is hydrogen, etc.; and R¹ and R² may be the same or different and each is optionally substituted alkyl, etc.), characterized by reacting an aromatic ether compound represented by the general formula (1) (1) (wherein Z, X, R¹, and R² are the same as defined above) with 1 to 2 mol of nitric acid per mol of the aromatic ether compound in an organic solvent in the presence of sulfuric acid.

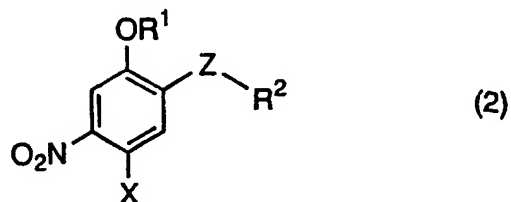
WO 02/48089 A1



(57) 要約:



本発明によれば、一般式(1)（但し、式中、Zは酸素原子等、Xは水素原子等、R¹及びR²は同一或いは異なって良く、置換基を有していても良いアルキル基等）で示される芳香族エーテル化合物に、芳香族エーテル化合物に対して1～2倍モルの硝酸を、硫酸の存在下、有機溶媒中で反応させることを特徴とする、



一般式(2)（但し、式中、Z, X, R¹及びR²は前記と同義である）で示されるモノニトロ化芳香族エーテル化合物の製造法が提供される。

明 細 書

モノニトロ化芳香族エーテル化合物の製造法

5 技術分野

本発明は、芳香族エーテル化合物をニトロ化してモノニトロ化芳香族エーテル化合物を製造する方法に関する。モノニトロ化芳香族エーテル化合物は、医薬や農薬等の合成中間体として有用な化合物である。

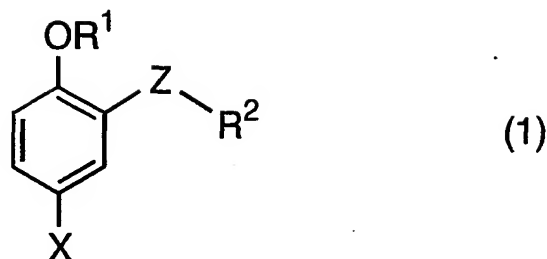
10 背景技術

従来、芳香族エーテル化合物をニトロ化してモノニトロ化芳香族エーテル化合物を製造する方法としては、一般的に、原料に対して過剰の硝酸及び硫酸の混合酸を使用して反応させることが行われている。しかしながら、この方法では、目的物との分離が困難な位置異性体やジニトロ化合物が副生物として生成してしまい、目的物の収率が低いという問題があった。又、反応終了後に、過剰の混合酸を多量の塩基で中和した後に有機溶媒で目的物を抽出しなければならない等、後処理が極めて煩雑となるという問題もあった。一方、反応液に多量の水を添加して目的物を結晶として得る方法もあるが、この方法では、多量の硝酸廃液が残り、工業的製造法としては不利であった。

20 本発明の目的は、上記問題点を解決し、簡便な方法によって、繁雑な後処理を必要とすることなく、芳香族エーテル化合物からモノニトロ化芳香族エーテル化合物を高収率で製造することが出来る、工業的に好適なモノニトロ化芳香族エーテル化合物の製造法を提供することである。

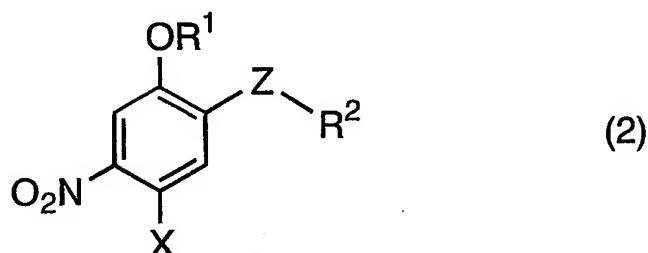
25 発明の要旨

本発明は、一般式（１）：



式中、Zは、酸素原子、メチレン基又はイミノ基を表し、Xは、水素原子、ホルミル基、シアノ基、カルボキシ基又はエステル基を表し、また、R¹及びR²は、同一或いは異なっているとしても良く、置換基を有していても良い、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アリール基又はアシル基を表し、R¹とR²は、連結して環を形成していても良い、

で示される芳香族エーテル化合物に、芳香族エーテル化合物に対して1～2倍モルの硝酸を、硫酸の存在下、有機溶媒中で反応させることを特徴とする、一般式(2)：



式中、Z、X、R¹及びR²は、前記と同義である、

10 で示されるモノニトロ化芳香族エーテル化合物の製造法に関する。

発明を実施するための最良の形態

本発明の反応において使用する芳香族エーテル化合物は、前記の一般式(1)で示される化合物である。その一般式(1)において、Zは、酸素原子、メチレン基又はイミノ基であるが、好ましくは酸素原子を表す。Xは、水素原子、ホルミル基、シアノ基、カルボキシ基又はエステル基を表す。エステル基としては、カルボン酸エステル基(例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等)が挙げられる。また、R¹及びR²は、同一或いは異なっているとしても良く、

置換基を有していても良い、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アリール基又はアシル基を表す。なお、 R^1 と R^2 は、連結して環を形成していても良い。連結して環を形成する基としては、例えば、アルキレン基等があげられる。

- 5 前記アルキル基としては、特に炭素数1～8のアルキル基が好ましく、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

- 10 前記シクロアルキル基としては、特に炭素数3～8のシクロアルキル基が好ましく、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

- 15 前記アルケニル基としては、特に炭素数2～8のアルケニル基が好ましく、例えば、ビニル基、アリル基、イソプロペニル基等の直鎖又は分岐アルケニル基、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基等のシクロアルケニル基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

- 20 前記アリール基としては、特に炭素数6～20のアリール基が好ましく、例えば、フェニル基、トリル基、キシリル基、ビフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

- 前記アシル基としては、特に炭素数2～20のアシル基が好ましく、例えば、アセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基、シクロヘキシルカルボニル基等の脂肪族アシル基、ベンゾイル基、ナフトイル基、トルオイル基等の芳香族アシル基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

- 25 前記のアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アリール基又はアシル基は置換基を有していても良い。その置換基としては、例えば、炭素原子を介して出来る置換基、酸素原子を介して出来る置換基、窒素原子を介して出来る置換基、硫黄原子を介して出来る置換基、ハロゲン原子等が挙げられる。

前記炭素原子を介して出来る置換基としては、例えば、メチル基、エチル基、

プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等のアルキル基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロブチル基等のシクロアルキル基；ビニル基、アリル基、プロペニル基、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基等のアルケニル基；ピロリジル基、
5 ピロリル基、フリル基、チエニル基等の複素環式アルケニル基；フェニル基、トリル基、キシリル基、ピフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等のアリール基；ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基、シクロヘキシルカルボニル基、ベンゾイル基、ナフトイル基、トルオイル基等のアシル基（アセタール化されていても良い）；カルボキシル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基；フェノキシカルボニル基等のアリールオキシカルボニル基；トリフルオロメチル基等のハロゲン化アルキル基；シアノ基が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

前記酸素原子を介して出来る置換基としては、例えば、ヒドロキシ基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、ヘプチルオキシ基等のアルコキシ基；ベンジルオキシ基等のアラルキルオキシ基；フェノキシ基、トルイルオキシ基、ナフチルオキシ基等のアリールオキシ基が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

前記窒素原子を介して出来る置換基としては、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ブチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、フェニルアミノ基、ナフチルアミノ基等の第一級アミノ基；ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジブチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、メチルブチルアミノ基、ジフェニルアミノ基等の第二級アミノ基；モルホリノ基、ピペリジノ基、ピペラジニル基、ピラゾリジニル基、ピロリジノ基、インドリル基等の複素環式アミノ基；イミノ基
25 が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

前記硫黄原子を介して出来る置換基としては、例えば、メルカプト基；チオメトキシ基、チオエトキシ基、チオプロポキシ基等のチオアルコキシ基；チオフェノキシ基、チオトルイルオキシ基、チオナフチルオキシ基等のチオアリールオキシ基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

前記ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

本発明の反応において硝酸は、原料の芳香族エーテル化合物に対して1～2倍モル使用する。該硝酸は、より高濃度の水溶液が好適に用いられ、特に好ましくは50%以上の濃度の水溶液が使用される。

本発明の反応において使用する硫酸の量は、触媒量以上であれば特に制限されず、前記硝酸に対して、好ましくは0.01～20倍モル、更に好ましくは0.05～10倍モル、特に好ましくは0.1～5倍モルである。

本発明の反応において使用する有機溶媒としては、反応を阻害しないものならば特に限定されず、例えば、酢酸、プロピオン酸等のカルボン酸類；塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類が挙げられ、好ましくは酢酸、1,2-ジクロロエタンが使用される。

前記有機溶媒の使用量は、溶液が攪拌しやすく、均一となるように適宜調節し、芳香族エーテル化合物1gに対して、好ましくは0.5～20ml、更に好ましくは0.5～10mlである。なお、これらの溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

本発明の反応は、例えば、窒素、ヘリウム、アルゴン等の不活性ガス雰囲気にて、芳香族エーテル化合物、芳香族エーテル化合物に対して1～2倍モルの硝酸、硫酸及び有機溶媒を混合して攪拌する等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは0～100℃、更に好ましくは10～50℃であり、反応圧力は特に限定されない。

本発明の反応によって得られるモノニトロ化芳香族エーテル化合物は、反応終了後、中和、抽出、濃縮等の処理を行った後、再結晶、蒸留、カラムクロマトグラフィー等による一般的な方法によって分離・精製される。

実施例

以下に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

実施例 1 (6-ニトロ-3,4-ジメトキシ安息香酸メチルの合成)

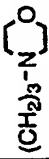
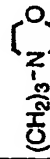
攪拌装置、温度計、還流冷却器及び滴下漏斗を備えた内容積25mlのガラス製三口フラスコに、窒素雰囲気下、3,4-ジメトキシ安息香酸メチル1.00g (5.10 mmol) 及び酢酸3mlを加え、氷浴中で5~10℃に冷却した。次いで、96%硫酸

- 5 1.00g (10.20mmol)、69%硝酸0.47g (5.15mmol) の順でゆるやかに滴下した。滴下後、反応液を25℃までゆるやかに昇温し、同温度で30分間反応させた。反応終了後、氷水50mlを加えた後、更に8mol/l水酸化ナトリウム水溶液2.6ml (20.80mmol) を加えて中和した。反応液を1,2-ジクロロエタン65mlで2回抽出した後、有機層 (1,2-ジクロロエタン層) を分離し、高速液体クロマトグラフィー (内部標準
- 10 法) により分析したところ、3,4-ジメトキシ安息香酸メチルは完全に消費されており、6-ニトロ-3,4-ジメトキシ安息香酸メチルが1.20g生成していた (反応収率 97.8%)。

実施例 2 ~ 7

- 表 1 に記載されたように、実施例 1 における芳香族エーテル化合物、硝酸量、
- 15 硫酸量、有機溶媒及びその使用量、反応温度、反応時間を変えた以外は、実施例 1 と同様に反応を行った。その結果を表 1 に示す。

表 1

実施例	Z	X	R ¹	R ²	硝酸 ^{a)} (倍モル)	硫酸 ^{b)} (倍モル)	溶媒 ^{c)} (ml/g)	反応温度 (°C)	反応時間 (h)	転化率 (%)	収率 (%)
2	O	H	Me	Me	1	1	酢酸 ₃	10	2	100	87.0
3	O	H	CH ₂		1	1	酢酸 ₃	25	2	97	75.8
4	O	CN	(CH ₂) ₂ OMe	(CH ₂) ₂ OMe	1	2	酢酸 ₃	40	3	100	95.5
5	O	CO ₂ Me	Me	(CH ₂) ₃ -N 	1	2	酢酸 ₂	25	3	100	94.1
6	O	CO ₂ Me	Me	(CH ₂) ₃ -N 	1	2	1,2-ジクロ ロエタン ₁	25	0.5	100	89.8
7	O	CN	Et	Et	1	1	酢酸 ₃	10	2	100	92.0

a) : 芳香族エーテル類に対する比。

b) : 硝酸に対する比。

c) : 芳香族エーテルに対する量。

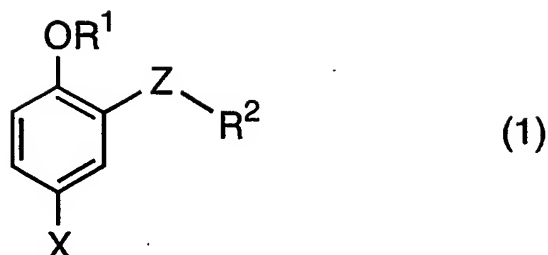
産業上の利用可能性

本発明により、簡便な方法によって、繁雑な後処理を必要とすることなく、芳香族エーテル化合物からモノニトロ化芳香族エーテル化合物を高収率で製造することが出来る、工業的に好適なモノニトロ化芳香族エーテル化合物の製造法を提

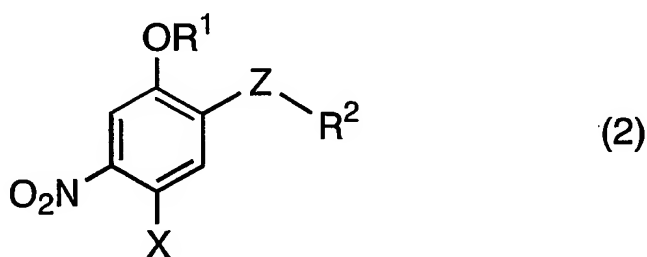
5 供することが出来る。

請求の範囲

1. 一般式(1) :



- 5 式中、Zは、酸素原子、メチレン基又はイミノ基を表し、Xは、水素原子、ホルミル基、シアノ基、カルボキシル基又はエステル基を表し、また、R¹及びR²は、同一或いは異なっても良く、置換基を有していても良い、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アリール基又はアシル基を表し、R¹とR²は、連結して環を形成していても良い、
- 10 で示される芳香族エーテル化合物に、芳香族エーテル化合物に対して1～2倍モルの硝酸を、硫酸の存在下、有機溶媒中で反応させることを特徴とする、一般式(2) :



- 式中、Z、X、R¹及びR²は、前記と同義である、
- で示されるモノニトロ化芳香族エーテル化合物の製造法。
2. 硝酸が、50%以上の濃度の水溶液である請求の範囲第1項記載のモノニトロ化芳香族エーテル化合物の製造法。
- 15 3. 硫酸の使用量が、硝酸に対して0.1～5倍モルである請求の範囲第1項記載のモノニトロ化芳香族エーテル化合物の製造法。
4. 有機溶媒が、カルボン酸類又はハロゲン化炭化水素類、或いはその混合溶媒

である請求の範囲第1項記載のモノニトロ化芳香族エーテル化合物の製造法。

5. 反応温度が、10～50℃である請求の範囲第1項記載のモノニトロ化芳香族エーテル化合物の製造法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/10874

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ C07C201/08, C07C205/37, C07C253/30, C07C255/54, C07D317/62, C07D295/088		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ C07C, C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS REACT (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WISSNER, A. et al., "4-Anilino-6,7-dialkoxyquinoline-3-carbonitrile Inhibitors of Epidermal Growth Factor Receptor Kinase and Their Bioisosteric Relationship to the 4-Anilino-6,7-dialkoxyquinazoline Inhibitors", J. Med. Chem., (2000), Vol.43, No.17, pages 3244 to 3256, especially, page 3253	1-5
Y	JP 57-40447 A (Mitsubishi Kasei Kogyo K.K.), 06 March, 1982 (06.03.1982), especially, Claims (Family: none)	1-5
Y	EP 312931 A2 (The Dow Chemical Company), 26 April, 1989 (26.04.1989), especially, page 3, lines 22 to 29 & JP 2-136 A & US 4912246 A	1-5
A	EP 368008 A1 (Bayer AG), 16 May, 1990 (16.05.1990), & DE 3836175 A1	1-5
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 19 February, 2002 (19.02.02)		Date of mailing of the international search report 05 March, 2002 (05.03.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁷ C07C201/08, C07C205/37, C07C253/30, C07C255/54, C07D317/62, C07D295/088		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁷ C07C, C07D		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CASREACT (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WISSNER, A. et al., 4-Anilino-6,7-dialkoxyquinoline-3-carbonitrile Inhibitors of Epidermal Growth Factor Receptor Kinase and Their Bioisosteric Relationship to the 4-Anilino-6,7-dialkoxyquinazoline Inhibitors, J. Med. Chem., 2000, Vol. 43, No. 17, pages 3244-3256, 特に page 3253	1-5
Y	JP 57-40447 A (三菱化成工業株式会社) 1982. 03. 06, 特に特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-5
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	19. 02. 02	国際調査報告の発送日 05.03.02
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 伊藤 幸司	4H 9450
電話番号 03-3581-1101		内線 3443

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	EP 312931 A2 (THE DOW CHEMICAL COMPANY) 1989.04.26, 特に第3 頁第22～29行 & JP 2-136 A & US 4912246 A	1-5
A	EP 368008 A1 (BAYER AG) 1990.05.16 & DE 3836175 A1	1-5